

ÜBER DIE POSITIV INOTROPE WIRKUNG
VON THEOPHYLLIN IN ABHÄNGIGKEIT
VOM PH-WERT DER EXTRAZELLULÄRFLÜSSIGKEIT

NORBERT KAUFFMANN

1974

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

(Komm. Direktor: Prof. Dr. E. Muscholl)

ÜBER DIE POSITIV INOTROPE WIRKUNG
VON THEOPHYLLIN IN ABHÄNGIGKEIT
VOM PH-WERT DER EXTRAZELLULÄRFLÜSSIGKEIT

Inaugural- Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

NORBERT KAUFFMANN

aus Wiesbaden

Fachbereichsdekan:

Professor Dr. P. Klein

Referent:

Professor Dr. H. Scholz

Korreferent:

Professor Dr. K. J. Netter

Tag der mündlichen Prüfung:

12. Juni 1974



Gesamtherstellung:

DITTERS BÜRODIENST

6501 Heidesheim

Am Kapellchen 1

Tel. 06132/5711

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. METHODE	2
1) Versuchspräparate, Versuchsanordnung, Badlösungen und Substanzen	2
2) Versuchsablauf	3
3) Auswertung	4
4) Statistische Bearbeitung der Versuchsergebnisse	5
C. ERGEBNISSE	5
1) Einfluß des pH-Wertes auf das Kontraktionsverhalten von MSV	5
2) Einfluß von Theophyllin auf das Kontraktionsverhalten von MSV bei unterschiedlichen pH-Werten	7
3) Einfluß von Theophyllin auf das Kontraktionsverhalten von MSV bei unterschiedlichen pH-Werten. Messungen am gleichen Versuchspräparat	14
D. DISKUSSION	17
1) Einfluß des pH-Wertes auf Kontraktionskraft und verschiedene Parameter der Einzelkontraktion	17
2) Einfluß des pH-Wertes auf die durch Theophyllin bewirkte Zunahme der Herzkontraktilität	18
E. ZUSAMMENFASSUNG	21
F. LITERATURVERZEICHNIS	22

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

MSV	Meerschweinchenvorhof
FG	Feuchtgewicht
g, mg	Gramm, Milligramm
M, mM	molar = Mol/l, millimolar = mMol/l
min, sec	Minute, Sekunde
l, ml	Liter, Milliliter
Hz	Hertz = Impulse/Sekunde
KWK	Konzentrationswirkungskurve
t_1	Anstiegszeit in msec = Zeit zwischen Beginn und Maximum der Kontraktion
t_2	Erschlaffungszeit in msec = Zeit zwischen Maximum und Ende der Kontraktion
S_1	mittlere Anstiegssteilheit der Kontraktion in g/sec
S_2	mittlere Erschlaffungssteilheit der Kontraktion in g/sec

A. EINLEITUNG

Es ist bekannt, daß die positiv inotrope Wirkung von Katecholaminen durch Änderung des pH-Wertes der Extrazellulärflüssigkeit beeinflusst wird. So beschreiben zahlreiche Untersucher eine Abschwächung des Katecholamineffektes auf das Herz- und Kreislaufsystem des narkotisierten Versuchstieres in Azidose (TENNEY, 1956; MEESMANN et al., 1961; BENDIXEN et al., 1963; BYGDEMAN et al., 1963; MANLEY et al., 1966; KÖHLER et al., 1971). Auch an isolierten Herzpräparaten, z.B. am Vorhofspräparat des Meerschweinchens (KÖHLER et al., 1971) und am nach Langendorff perfundierten Rattenherzen (REYNOLDS und HAUGAARD, 1967) wurde bei Azidose eine Verminderung und bei Alkalose eine Verstärkung der positiv inotropen Katecholaminwirkung beobachtet.

Man darf annehmen (NAYLER, 1967), daß die positiv inotrope Wirkung von Pharmaka über eine Steigerung der intrazellulär für die Kontraktionsauslösung zur Verfügung stehenden Menge an Ca^{2+} -Ionen ($[\text{Ca}]_i$) zustande kommt. Als Ursache für eine Zunahme der $[\text{Ca}]_i$ sind verschiedene Möglichkeiten denkbar (MEINERTZ und SCHOLZ, 1969): Zunahme des Ca -Einstroms in Ruhe oder während der Erregung, Hemmung des Ca -Ausstroms oder Freisetzung von Ca aus den, oder Hemmung der Ca -Aufnahme in die Strukturen des sarkoplasmatischen Retikulums. Es wurde wahrscheinlich gemacht, daß die Steigerung der Kontraktionskraft des Herzens durch Katecholamine dadurch zustande kommt, daß diese Substanzen den Ca -Einstrom aus dem Extrazellulärraum während des Aktionspotentials verstärken (REUTER, 1965; 1967; VASSORT et al., 1969). In neuerer Zeit wurde auf Grund von Untersuchungen über den Einfluß von Theophyllin auf den ^{45}Ca -Umsatz des Warmblüterherzens und von elektrophysiologischen Versuchen (SCHOLZ, 1971 a, 1971 b) wahrscheinlich gemacht, daß diese Substanz die intrazelluläre Ca -Verteilung ähnlich beeinflusst wie Adrenalin, d.h. daß auch Theophyllin seine positiv inotrope Wirkung dadurch ausübt, daß es, ähnlich wie Adrenalin, den Ca -Einstrom während der Erregung steigert.

Da von verschiedenen Autoren (z.B. KOHLHARDT et al., 1967; STEPHENS, 1969) vermutet wurde, daß der pH-Wert der Extrazellulärflüssigkeit die Membranpermeabilität für Na^{+} , K^{+} und Ca^{2+} -Ionen beeinflussen könnte, schien es interessant zu prüfen, ob auch die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin in ähnlicher

Weise vom pH-Wert der Extrazellulärflüssigkeit beeinflusst wird wie diejenige von Adrenalin.

B. METHODE

1) Versuchspräparate, Versuchsanordnung, Badlösungen und Substanzen

Die Versuche wurden an isolierten, elektrisch gereizten linken Herzvorhöfen von 300 bis 400 g schweren Meerschweinchen beiderlei Geschlechts durchgeführt. Die Tiere wurden durch Genickschlag getötet und aus den Karotiden entblutet, und die Herzen möglichst schnell exzidiert. Der linke Vorhof wurde in mit Sauerstoff begaster Versuchslösung (Zusammensetzung s.u.) von pH 7,4 bei Zimmertemperatur präpariert, mittels dünner Seidenfäden zwischen zwei Platinelektroden befestigt und in einem 70 ml fassenden Organbad, dessen Inhalt in Sekunden ausgetauscht werden konnte, suspendiert.

Die Präparate wurden mit 1 g vorbelastet und in der Versuchslösung bei pH 7,4 äquilibriert. Die elektrische Reizung (Grass Reizgerät S 6) erfolgte durch Rechteckimpulse von 5 msec Dauer und doppelter Schwellenstromstärke. Die Frequenz betrug 1,5 Hz. Die Spannungsentwicklung der Präparate wurde unter isometrischen Bedingungen über Dehnungsmeßstreifen (Grass FT 03) auf Direktschreibern (Hellige Helco Scriptor) registriert. Die Verbindung zwischen Präparat und Dehnungsmeßstreifen erfolgte durch Seidenfäden.

Als Badflüssigkeit diente eine Lösung folgender Zusammensetzung (Angaben in mM): NaCl 137; KCl 5,4; CaCl_2 1,8; MgCl_2 1,05; Trispuffer 5,0; Glucose 5,5. Sämtliche Badlösungen wurden mit 100% O_2 begast. Die Temperatur der Badflüssigkeit betrug 35°C. Der pH-Wert der verwandten Badflüssigkeiten wurde unter O_2 -Begasung durch Titration mit HCl auf folgende pH-Werte eingestellt: 6,6; 7,0; 7,4; 7,8; 8,2. Theophyllin (Theophyllin wasserfrei D.A.B. 7; C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim; Molekulargewicht 180,2) wurde unter Erwärmen auf 50°C in Tyrodelösung in einer Konzentration von 10^{-2} g/ml gelöst und in den Versuchen direkt der Badflüssigkeit zupipettiert.

2) Versuchsablauf

Insgesamt wurden 4 Versuchsreihen durchgeführt.

1. Versuchsreihe

Bei dieser Versuchsreihe wurde die Wirkung der pH-Änderung auf die Kontraktionskraft untersucht. Im Anschluß an eine Kontrollperiode von 55 Minuten (K_1 ; pH 7,4) wurde das Präparat für 70 Minuten (K_2) in einer Badflüssigkeit mit geändertem pH-Wert äquilibriert. Während dieser Periode erfolgte die Messung der Kontraktionskraft in Abständen von 10 Minuten. Für jeden pH-Wert wurden jeweils 6 Präparate untersucht. Die Ergebnisse sind in Abbildung 2 dargestellt.

2. Versuchsreihe

Bei dieser Versuchsreihe wurde wie in Reihe 1 die Wirkung der pH-Änderung auf die Kontraktionskraft sowie auf verschiedene Parameter der Kontraktionskurve untersucht. Im Anschluß an eine Kontrollperiode von 55 Minuten (K_1 ; pH 7,4) wurden die Präparate für 40 Minuten in einer Badflüssigkeit mit geändertem pH-Wert suspendiert. Die Auswertung erfolgte am Ende dieser 40-Minuten-Periode. Die Ergebnisse sind in Abbildung 1 dargestellt.

3. Versuchsreihe

Bei dieser Versuchsreihe wurde die Konzentrationswirkungsbeziehung von Theophyllin für jeweils einen pH-Wert aufgestellt. Im Anschluß an die Kontrollperiode K_1 (pH 7,4; 55 Minuten) und eine weitere Kontrollperiode mit geändertem pH-Wert (K_2 ; 40 Minuten) erfolgte die kumulative Zugabe von Theophyllin im Zeitabstand von jeweils 5 Minuten. Für jeden pH-Wert wurden jeweils 10 Präparate untersucht. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 3 - 6 dargestellt.

4. Versuchsreihe

Bei den Versuchsreihen 1 - 3 wurden für jeden pH-Wert verschiedene Präparate verwendet. In dieser Versuchsreihe wurde der Einfluß des pH-Wertes auf die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin an ein und demselben Präparat gemessen. Nach K_1 (55 Minuten) wurde der pH-Wert durch Wechsel der Badflüssigkeit ge-

ändert (K_2 ; 40 Minuten). Danach erfolgte die Zugabe von Theophyllin (3×10^{-4} g/ml) für 5 Minuten (Th). Anschließend wurde jedes Präparat für 15 Minuten dreimal in Badflüssigkeit von pH 7,4 gespült (K_1) und danach wieder für 40 Minuten bei geändertem pH-Wert äquilibriert (K_2). In dieser Weise wurde die Theophyllinwirkung bei jedem Präparat bei 3 pH-Werten geprüft. Die pH-Wert-Änderungen wurden für die eine Hälfte der Muskelpräparate in der Reihenfolge pH 6,6; 7,4; 8,2 (4 Präparate) durchgeführt und für die zweite Hälfte in umgekehrter Reihenfolge, nämlich 8,2; 7,4; 6,6 (4 Präparate). Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind in den Abbildungen 7 - 8 dargestellt.

3) Auswertung

Die Kontraktionskraft wurde unmittelbar vor und jeweils 40 Minuten nach Änderung des pH-Wertes bzw. unmittelbar vor und jeweils 5 Minuten nach Theophyllinzugabe gemessen. Die bewirkten Effekte wurden in g/g Feuchtgewicht und als absolute Änderung der Kontraktionskraft gegenüber der Kontrolle (Δ g/g FG) ausgedrückt.

Einzelkontraktionen wurden mit einer Papiergeschwindigkeit von 250 mm/sec zu den Zeitpunkten registriert, bei denen auch die Kontraktionskraft gemessen wurde. Aus den Einzelkontraktionskurven ließen sich zusätzlich folgende Parameter ermitteln:

- a) Anstiegszeit (t_1 in msec) = Zeit zwischen Beginn und Maximum der Kontraktion.
- b) Erschlaffungszeit (t_2 in msec) = Zeit zwischen Maximum und Ende der Kontraktion.
- c) Mittlere Anstiegssteilheit (S_1 in g/sec) als Maß der Kontraktionsgeschwindigkeit.
- d) Mittlere Erschlaffungssteilheit (S_2 in g/sec) als Maß der Erschlaffungsgeschwindigkeit.
- e) Gesamtdauer der Kontraktion (in msec) = Anstiegszeit + Erschlaffungszeit.

t_1 und t_2 wurden bei 10% des Kontraktionsmaximums gemessen. Entsprechend wurde zur Berechnung von S_1 und S_2 90% der Kontraktionskraft zugrunde gelegt.

4) Statistische Bearbeitung der Versuchsergebnisse

Aus den zusammengehörigen Einzelwerten (N) innerhalb einer Versuchsserie wurde das arithmetische Mittel ($\bar{x}$) und der zugehörige Standardfehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) berechnet. Diese gelangen in den graphischen Abbildungen zur Darstellung. Bei der 4. Versuchsreihe wurden die Mittelwerte für die geänderten pH-Werte (mit und ohne zusätzliche Theophyllingabe) mit dem jeweiligen Kontrollwert (Mittelwert für pH = 7,4) verglichen. Die Prüfung der Nullhypothese: "Der Mittelwert der Paardifferenz ist gleich Null" erfolgte mit dem t - Test für verbundene Stichproben. Die Nullhypothese sollte auf dem 5% - Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit abgelehnt werden.

C. ERGEBNISSE

1. Einfluß des pH-Wertes auf das Kontraktionsverhalten von MSV

Bevor die Beziehung zwischen der positiv inotropen Wirkung von Theophyllin und dem pH-Wert der Extrazellulärflüssigkeit untersucht wurde, sollte geprüft werden, wie eine Änderung des pH-Wertes die Kontraktionskraft und verschiedene Parameter der Einzelkontraktion beeinflusst.

Zunächst wurde der Einfluß des pH-Wertes auf die Kontraktionskraft sowie auf die mittlere Anstiegs- und Erschlaffungsgeschwindigkeit der Kontraktion untersucht. Wie der obere Teil von Abb. 1 zeigt, kam es im Vergleich zum physiologischen pH-Wert (7,4) im alkalischen Bereich zu einer Zunahme der Kontraktionskraft sowie von Anstiegs- und Erschlaffungsgeschwindigkeit, im azidotischen pH-Bereich dagegen zu einer Abnahme dieser Parameter. Für die weiteren Meßgrößen der Einzelkontraktion fand sich bei unterschiedlichen pH-Werten nur eine sehr geringe Änderung der Meßwerte. So bestand im alkalischen Bereich eine Tendenz zur Abnahme von Anstiegszeit, Erschlaffungszeit und Gesamtdauer der Kontraktion, während im azidotischen Bereich eine Tendenz zur Zunahme dieser Parameter auftrat (Abb. 1, unterer Teil).

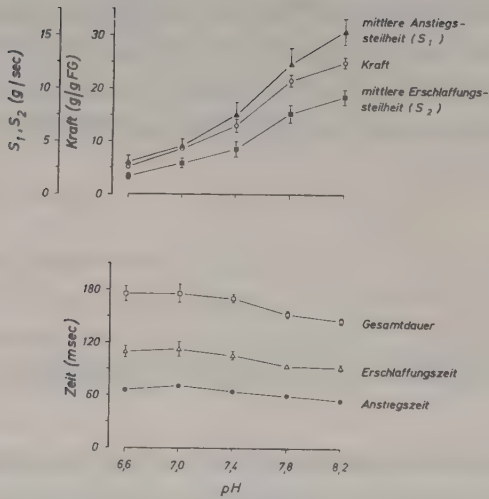


Abb. 1

Einfluß des pH-Wertes auf Kontraktionskraft und andere Parameter der Einzelkontraktion (mittlere Anstiegssteilheit, mittlere Erschlaffungssteilheit, Gesamtdauer, Erschlaffungszeit und Anstiegszeit) bei elektrisch gereizten MSV. Ordinate: Kraft in g/g FG bzw. S_1 und S_2 in g/sec (obere Abb.) und Zeit in msec (untere Abb.). Abszisse: pH-Werte von 6,6 bis 8,2. $N = je 10$. Die Ausmessung bei den einzelnen pH-Werten erfolgte jeweils nach einer Einwirkzeit von 40 Minuten.

Der Einfluß des pH-Wertes auf die Kontraktionskraft in Abhängigkeit von der Zeit ist in Abb. 2 dargestellt. In dieser Abbildung wurde die am Ende der ersten Äquilibrphase (K_1 ; pH 7,4; Dauer 55 Minuten) gemessene Kontraktionskraft gleich 100% gesetzt. Man sieht, daß es bei pH 8,2 innerhalb von 40 Minuten zu einer Steigerung der Kontraktionskraft um etwa 100% kam, die innerhalb der nachfolgenden Registrierperiode geringfügig wieder abnahm. Aus Abbildung 2 geht weiter hervor, daß es sowohl im physiologischen (pH 7,4) als auch im azidotischen Bereich (pH 6,6) zu einer Abnahme der Kontraktionskraft kam. Zwischen der 40. und 70. Minute verstärkte sich diese Abnahme der Kontraktionskraft nur noch geringfügig, und zwar bei pH 6,6 und 7,4 in gleicher Weise (paralleler Kurvenverlauf). Aus Abb. 2 geht also hervor, daß sich etwa 40 Minuten nach Änderung des pH-Wertes eine relativ konstante Ausgangslage der Kontraktionskraft eingestellt hatte, die sich innerhalb der nachfolgenden 30 Minuten bei allen drei pH-Werten gleichsinnig verhielt. In diesem Zeitraum wurde der Einfluß von Theophyllin auf die Kontraktionskraft bei verschiedenen pH-Werten untersucht.

2. Einfluß von Theophyllin auf das Kontraktionsverhalten von MSV bei unterschiedlichen pH-Werten

Nachdem die Vorhöfe für 55 Minuten bei pH 7,4 (K_1) und anschließend für 40 Minuten bei pH 6,6; 7,4 oder 8,2 (K_2) äquilibriert worden waren, wurde der Einfluß von Theophyllin (3×10^{-6} - 10^{-3} g/ml) auf die Kontraktionskraft der Präparate bei pH 6,6, 7,4 und 8,2 untersucht. Das Ergebnis dieser Versuche ist in Abb. 3 dargestellt. Sie zeigt, daß Theophyllin bei allen drei untersuchten pH-Werten positiv inotrop wirkte. Dieser Effekt ist sowohl als Zunahme der Kontraktionskraft gegenüber der Kontrolle (oberer Teil der Abbildung) als auch als absolut erreichte Kontraktionskraft (unterer Teil der Abbildung) dargestellt. Aus dem Verlauf der Konzentrationswirkungskurven ergibt sich, daß die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin durch eine Alkalose verstärkt, durch eine Azidose dagegen abgeschwächt wird. In den Abb. 4 und 5 ist der Einfluß von Theophyllin (3×10^{-6} - 3×10^{-3} g/ml) auf die mittlere Anstiegs- und Erschlaffungssteilheit der Kontraktion bei pH 6,6; 7,4 und 8,2 dargestellt. Sie zeigen, daß die Steigerung der mittleren Anstiegs- und Erschlaffungssteilheit - wie die Kontraktionskraft - nach Gabe von Theophyllin durch eine Alkalose verstärkt, durch eine

Azidose dagegen vermindert wird. Das Verhalten der Zeitgrößen der Kontraktion - Erschlaffungszeit, Anstiegszeit und Gesamtdauer der Kontraktion - unter den oben genannten Bedingungen zeigt die Abb. 6. Aus ihr geht hervor, daß die Theophyllin-Konzentrationswirkungskurven bei allen pH-Werten nahezu parallel verlaufen: der pH-Wert beeinflußt die Theophyllin-Wirkung bei diesen Parametern also praktisch nicht. Die durch Theophyllin bewirkten Effekte waren nur sehr schwach ausgeprägt. Vergleichen mit den Kontrollen, kam es bei 3×10^{-4} g/ml Theophyllin zu einer geringen Abnahme und bei 3×10^{-3} g/ml Theophyllin zu einer geringen Zunahme der Kontraktionszeiten.

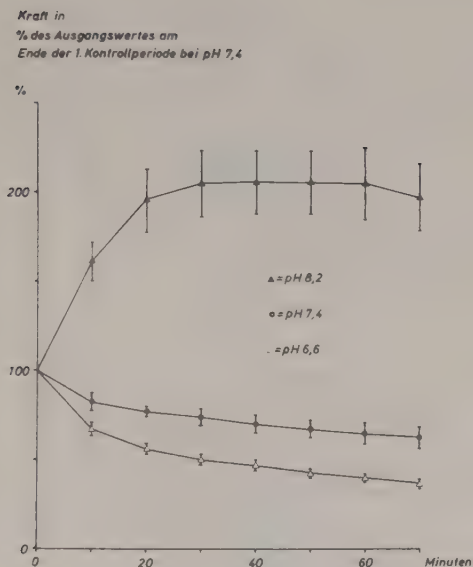


Abb. 2

Zeitlicher Verlauf der Kontraktionskraft elektrisch gereizter MSV bei pH 6,6; 7,4 und 8,2. Ordinate: Kraft in Prozent der am Ende der 1. Kontrollperiode bei pH 7,4 gemessenen Werte (= 100%). Abszisse: Dauer der zweiten Kontrollperiode in Minuten. Ausgangskraft zum Zeitpunkt 0 (g/g FG): $12,2 \pm 3,7$ (pH 8,2), $15,0 \pm 1,2$ (pH 7,4), $16,3 \pm 3,3$ (pH 6,6). N = je 6.

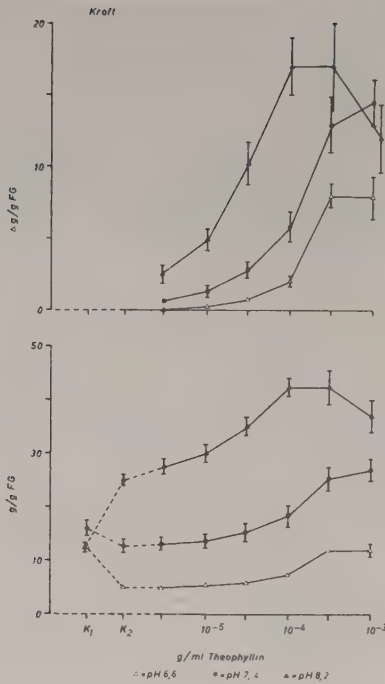


Abb. 3

Wirkung von Theophyllin auf die Kontraktionskraft von elektrisch gereizten MSV bei 3 pH-Werten (6,6; 7,4; 8,2). Ordinate: Kontraktionskraft vor und nach Zugabe von Theophyllin in g/g FG (untere Abb.) bzw. Zunahme der Kontraktionskraft in Gegenwart von Theophyllin gegenüber der Kontrolle K_2 in $\Delta g/g FG$ (obere Abb.). Abszisse: Theophyllinkonzentration in g/ml, log. Maßstab. K_1 und K_2 = Kontraktionskraft am Ende der Kontrollperioden 1 und 2. $N = je 10$.

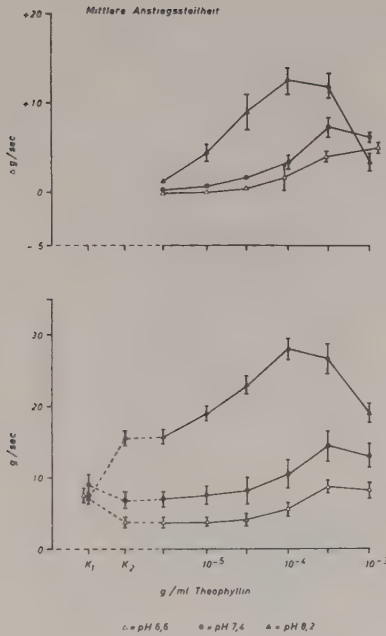


Abb. 4

Wirkung von Theophyllin auf die mittlere Anstiegssteilheit von elektrisch gereizten MSV bei pH 6,6; 7,4 und 8,2. Ordinate: Zunahme der mittleren Anstiegssteilheit nach Zugabe von Theophyllin gegenüber den Kontrollen K_2 in $\Delta g/sec$ (obere Abb.) bzw. mittlere Anstiegssteilheit vor und nach Zugabe von Theophyllin in g/sec (untere Abb.). Abszisse: Theophyllinkonzentration in g/ml , log. Maßstab. K_1 und K_2 : die am Ende von Kontrollperiode 1 bzw. 2 gemessene Anstiegssteilheit. $N = je 10$.

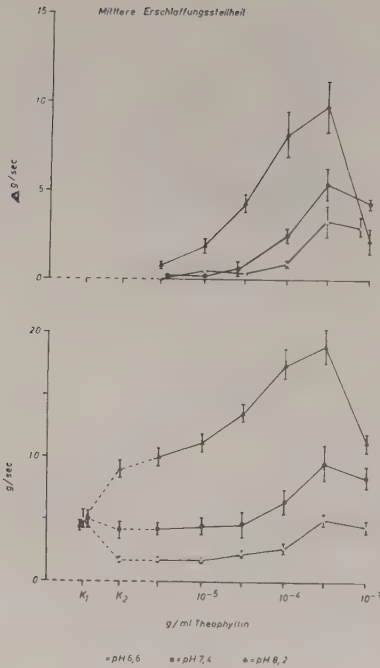


Abb. 5

Wirkung von Theophyllin auf die mittlere Erschlaffungssteilheit von elektrisch gereizten MSV bei pH 6,6; 7,4 und 8,2. Ordinate: Zunahme der mittleren Erschlaffungssteilheit nach Zugabe von Theophyllin gegenüber den Kontrollen K_2 in $\Delta g/sec$ (obere Abb.) bzw. mittlere Erschlaffungssteilheit vor und nach Gabe von Theophyllin in g/sec (untere Abb.). Abszisse: Theophyllinkonzentration in g/ml , log. Maßstab. K_1 und K_2 : die am Ende von Kontrollperiode 1 bzw. 2 gemessene Erschlaffungssteilheit. $N = je 10$.

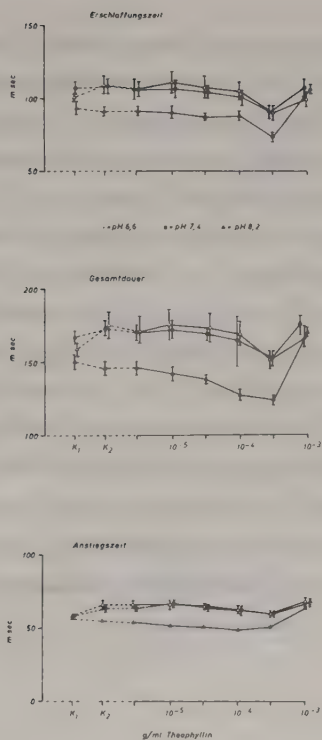


Abb. 6

Wirkung von Theophyllin auf Erschlaffungszeit, Anstiegszeit und Gesamtdauer der Kontraktion elektrisch gereizter MSV bei pH 6,6; 7,4 und 8,2. Ordinate: Erschlaffungszeit (obere Abb.), Gesamtdauer (mittlere Abb.) und Anstiegszeit (untere Abb.) vor und nach Gabe von Theophyllin in msec. Abszisse: Theophyllinkonzentration in g/ml (log. Maßstab). K_1 und K_2 : die am Ende der Kontrollperiode 1 bzw. 2 gemessenen Ausgangswerte. $N = je 10$.

3. Einfluß von Theophyllin auf das Kontraktionsverhalten von MSV bei unterschiedlichen pH-Werten.

Messungen am gleichen Versuchspräparat

In dieser Versuchsreihe wurde der Einfluß des pH-Wertes auf die Wirkung von Theophyllin (3×10^{-4} g/ml) an ein und demselben Präparat gemessen. Die Versuchsergebnisse sind in den Abb. 7 und 8 dargestellt. Zur Darstellung gelangen die Mittelwerte (und Standardabweichungen des Mittelwertes) während drei Versuchsabschnitten mit unterschiedlichen pH-Werten. Wie aus Abb. 7 hervorgeht, wirkt Theophyllin auch an ein und demselben Präparat bei allen pH-Werten positiv inotrop und verstärkt die Anstiegs- und Erschlaffungssteilheit. Auch hier wurden die Effekte von Theophyllin durch eine Alkalose verstärkt und durch eine Azidose abgeschwächt. Diese Versuchsergebnisse entsprechen also den an unverbundenen Stichproben erhaltenen Befunden. In Abb. 8 ist der Einfluß der drei verschiedenen pH-Werte bei konstant gehaltener Theophyllinmenge (3×10^{-4} g/ml) auf die Anstiegszeit, Erschlaffungszeit und Gesamtdauer der Kontraktion dargestellt. Wie man sieht, besteht bei jedem pH-Wert eine Tendenz zur Abnahme der Kontraktionszeiten unter dem Einfluß von Theophyllin. Auch hier entsprechen also die an ein und demselben Versuchspräparat gewonnenen Ergebnisse den an unverbundenen Stichproben erhaltenen Befunden.

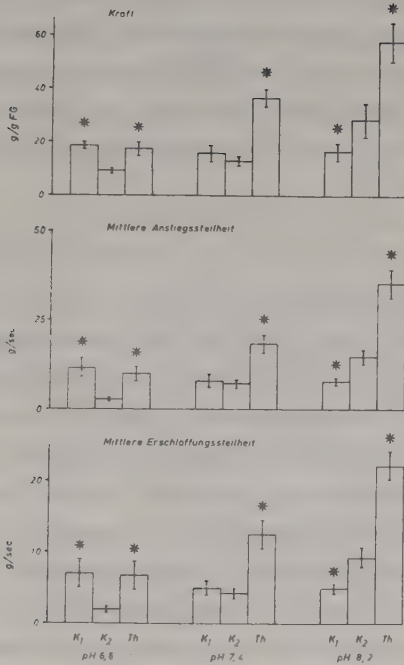


Abb. 7

Einfluß von Theophyllin (3×10^{-4} g/ml) auf Kraft, mittlere Anstiegssteilheit und mittlere Erschlaffungssteilheit elektrisch gereizter MSV bei pH 6,6; 7,4 und 8,2. Ordinate: Kraft in g/g FG (obere Abb.), mittlere Anstiegssteilheit in g/sec (mittlere Abb.), mittlere Erschlaffungssteilheit in g/sec (untere Abb.) vor und 5 Minuten nach Gabe von Theophyllin. K₁: die am Ende der 1. Kontrollperiode gemessenen Werte. K₂: die am Ende der 2. Kontrollperiode gemessenen Werte. Th: die nach Gabe von Theophyllin unter Bedingungen von K₂ gemessenen Werte. Die Ergebnisse bei den verschiedenen pH-Werten wurden jeweils am gleichen Muskel gewonnen. Signifikante Unterschiede von K₁ und Th gegenüber K₂ sind mit Sternchen gekennzeichnet. N = 8.

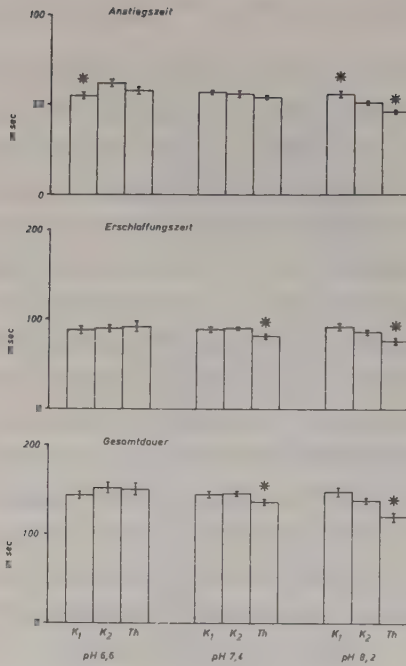


Abb. 8

Einfluß von Theophyllin (3×10^{-4} g/ml) auf Anstiegszeit, Erschlaffungszeit und Gesamtdauer der Kontraktionen elektrisch gereizter MSV (gleiche Versuche wie in Abb. 7) bei pH 6,6; 7,4 und 8,2. Ordinate: Anstiegszeit (obere Abb.), Erschlaffungszeit (mittlere Abb.) und Gesamtdauer der Kontraktion (untere Abb.) vor und 5 Minuten nach Gabe von Theophyllin in msec. K₁: die am Ende der 1. Kontrollperiode gemessenen Werte. K₂: die am Ende der 2. Kontrollperiode gemessenen Werte. Th: die nach Zugabe von Theophyllin unter Bedingungen von K₂ gemessenen Werte. Signifikante Unterschiede von K₁ und Th gegenüber K₂ sind mit Sternchen gekennzeichnet. N = 8.

D. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß des pH-Wertes der Extrazellulärflüssigkeit auf die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin am Warmblüterherzen charakterisiert. Als Versuchsobjekt wurde der Meerschweinchenvorhof gewählt, ein Präparat, an dem schon früher Untersuchungen zum Mechanismus der positiv inotropen Wirkung von Theophyllin durchgeführt worden waren (SCHOLZ, 1971 a; SCHOLZ und DE YAZIKOF, 1971).

1) Einfluß des pH-Wertes auf Kontraktionskraft und verschiedene Parameter der Einzelkontraktion

Unter den vorliegenden Versuchsbedingungen zeigte sich, daß es bei Änderung des pH-Wertes der Extrazellulärflüssigkeit gegenüber dem physiologischen pH-Wert im alkalischen Bereich zu einer Zunahme der Kontraktionskraft und der mittleren Anstiegs- und Erschlaffungsgeschwindigkeit der Kontraktion kam, während in Azidose alle drei Parameter der Kontraktion abnahmen.

Die zeitlichen Größen der Einzelkontraktion zeigten zwar nur relativ geringe Änderungen in Abhängigkeit vom pH-Wert der Extrazellulärflüssigkeit, in Alkalose fand sich jedoch eine Tendenz zur Verkürzung von Anstiegs-, Erschlaffungszeit und Gesamtdauer der Kontraktion, während in Azidose eine Tendenz zur Verlängerung dieser Zeiten zu beobachten war. Die hier erhaltenen Versuchsergebnisse über den Einfluß des pH-Wertes auf die Kontraktionskraft von Herzmuskelpreparaten stehen in Übereinstimmung mit Befunden anderer Autoren. So beschrieb WILLIAMS (1955) bei abnehmenden pH-Werten eine Verminderung, bei zunehmenden dagegen eine Steigerung der Kontraktionsamplitude des isolierten Kaninchenvorhofs. In ähnlicher Weise fanden KOHLHARDT et al. (1967) am isoliert perfundierten Herzen der Katze und KAMMERMEIER und RUDROFF (1972) am isoliert perfundierten Herzen des Meerschweinchens eine Steigerung der Kontraktilität des Herzens in Alkalose und eine Abschwächung in Azidose. Auch PANNIER und BRUTSAERT (1968) fanden am isolierten Katzenpapillarmuskel eine verminderte Kontraktilität in respiratorischer und metabolischer Azidose, eine Steigerung dagegen in Alkalose.

Nur wenige Angaben finden sich im Schrifttum über die Beeinflussung der verschiedenen Parameter der Einzelkontraktion durch den pH-Wert. PANNIER und

BRUTSAERT (1968), PANNIER und LEUSEN (1968) und CINGOLANI et al. (1970) beschrieben eine Abnahme der Kontraktionsgeschwindigkeit des Katzenpapillarmuskels in Azidose und eine Zunahme dieser Größe in Alkalose. Diese Befunde stimmen mit den hier erhobenen Ergebnissen überein. In der vorliegenden Arbeit konnte zusätzlich gezeigt werden, daß in ähnlicher Weise wie die Anstiegs- geschwindigkeit auch die Erschlaffungsgeschwindigkeit der Kontraktion durch den pH-Wert beeinflußt wird, d.h. daß es im azidotischen Bereich zu einer Abnahme der Erschlaffungsgeschwindigkeit, im alkalotischen Bereich dagegen zu einer Zunahme dieser Größe kam.

Insgesamt gesehen lassen die beschriebenen Befunde über den Einfluß des pH-Wertes auf die verschiedenen Parameter der Kontraktion den Schluß zu, daß es im sauren Bereich zu einer Reduktion, im alkalischen dagegen zu einer Steigerung der myokardialen Kontraktilität kommt. Dafür spricht auch, daß im azidotischen Bereich eine Tendenz zur Zunahme der Anstiegs- und Erschlaffungszeit der Kontraktion besteht, im alkalischen Bereich dagegen eine Tendenz zur Abnahme dieser Größen. Die Frage nach dem Mechanismus dieses pH-Effektes auf die Kontraktion muß offen bleiben. Denkbar wären beispielsweise eine Beeinflussung der Membranpermeabilität oder eine Beeinflussung des Zellstoffwechsels durch eine intrazelluläre pH-Verschiebung.

2) Einfluß des pH-Wertes auf die durch Theophyllin bewirkte Zunahme der Herzkontraktilität

Die Versuche, in denen der Einfluß des pH-Wertes der Extrazellulärflüssigkeit auf die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin geprüft wurde, ergaben, daß die kontraktionskraftsteigernde Wirkung dieser Substanz in Alkalose verstärkt, in Azidose dagegen abgeschwächt wurde. Gleichzeitig kam es in Alkalose zu einer entsprechenden Verstärkung der durch Theophyllin bewirkten Steigerung von Anstiegs- und Erschlaffungsgeschwindigkeit der Kontraktion, während es in Azidose dagegen zu einer Abschwächung dieses Theophyllineffektes kam. Die durch Theophyllin selbst bewirkten geringfügigen Änderungen von Anstiegszeit, Erschlaffungszeit und Gesamtdauer der Kontraktion wurden durch Änderung des pH-Wertes nicht nennenswert beeinflußt.

Vergleichbare Untersuchungen über den Einfluß des pH-Wertes auf die Wirkung

von Theophyllin am Herzen liegen in der Literatur bisher nicht vor. Andererseits ist die Abhängigkeit der positiv inotropen Wirkung anderer Pharmaka, insbesondere die der Katecholamine, vom pH-Wert der Extrazellulärflüssigkeit schon mehrfach untersucht worden. Nicht nur am narkotisierten Versuchstier (Literatur siehe Einleitung), sondern auch an isolierten Herzmuskelpräparaten verschiedener Spezies konnte gezeigt werden, daß im allgemeinen die Wirkung der Katecholamine auf das Herz in Azidose abgeschwächt, in Alkalose dagegen verstärkt ist:

So fanden KÖHLER et al. (1971) an elektrisch gereizten Meerschweinchenvorhöfen eine Verminderung der positiv inotropen Effekte von Tyramin, Isoproterenol und Calcium-Ionen bei pH 7, eine Verstärkung dagegen bei pH 7,8. Auch am isolierten, nach Langendorff perfundierten Herzen der Ratte (REYNOLDS und HAUGAARD, 1967) war die durch Adrenalin verursachte Zunahme der Kontraktionskraft in Alkalose größer als in Azidose.

Umgekehrt wird nach Untersuchungen von TANZ (1962) der positiv inotrope Effekt von Aldosteron am Katzenpapillarmuskel bei erniedrigtem pH-Wert des Inkubationsmediums deutlich gesteigert.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin, im Gegensatz z.B. zu derjenigen von Aldosteron, in ganz ähnlicher Weise durch den pH-Wert der Extrazellulärflüssigkeit beeinflusst wird wie die von Adrenalin.

Wie läßt sich eine derartige gleichsinnige Beeinflussung der positiv inotropen Wirkung von Theophyllin und Adrenalin durch den pH-Wert erklären? Aus früheren Untersuchungen geht hervor, daß die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin im therapeutischen Konzentrationsbereich der von Adrenalin auch in anderer Hinsicht ähnlich ist. Das gilt z.B. für den schnellen Wirkungseintritt, für die Abhängigkeit von der Ca-Konzentration und für die Unabhängigkeit von der Na- und K-Konzentration (SCHOLZ und DE YAZIKOF, 1971). Das gilt insbesondere aber auch für die Beeinflussung der Ca-Permeabilität der Zellmembran während des Aktionspotentials im Sinne einer Steigerung des Einstroms von Ca-Ionen aus dem Extrazellulärraum während des Erregungsprozesses.

Mit Hilfe von elektrophysiologischen und ^{45}Ca -Umsatzmessungen konnte dieser Effekt wie schon für Adrenalin (REUTER, 1965; VASSORT et al., 1969) auch für Theophyllin direkt nachgewiesen werden (SCHOLZ, 1971 a; 1971 b). Von ver-

schiedenen Autoren wurde die Hypothese aufgestellt, daß eine Änderung des pH-Wertes der Extrazellulärflüssigkeit die transmembranösen Ionenströme beeinflussen könne (KOHLHARDT et al., 1967; STEPHENS, 1969). Wenn dies richtig ist, darf man annehmen, daß die durch Adrenalin und Theophyllin bewirkte Steigerung des Ca-Einstroms während der Erregung durch Änderung des pH-Wertes bei beiden Substanzen in gleicher Weise beeinflußt wird. Hierdurch könnte die qualitativ ähnliche Beeinflussung der positiv inotropen Wirkung von Theophyllin und Adrenalin erklärt werden. Andererseits spräche dieser Befund ebenso wie die oben erwähnten dafür, daß Theophyllin und Adrenalin ihre positiv inotrope Wirkung über einen ähnlichen Wirkungsmechanismus ausüben.

Da intrazelluläre pH-Wert-Änderungen die Affinität des sarkoplasmatischen Retikulums für Ca-Ionen beeinflussen (NAKAMARU und SCHWARTZ, 1970; DHALLA et al., 1973) erscheint es durchaus möglich, daß auch solche Effekte bei der Modifikation der positiv inotropen Wirkung von Theophyllin und Adrenalin durch den pH-Wert von Bedeutung sind.

E. ZUSAMMENFASSUNG

1. An elektrisch gereizten, isolierten linken Vorhofspräparaten von Meer-schweinchenherzen wurde die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin in Ab-hängigkeit vom pH-Wert der Extrazellulärflüssigkeit untersucht.
2. Es zeigte sich, daß Kontraktionskraft und mittlere Anstiegs- und Erschlaffungs-geschwindigkeit der Kontraktion im alkalischen Bereich (pH 8,2) zunahmen, im azidotischen (pH 6,6) dagegen vermindert wurden. Anstiegszeit, Erschlaffungszeit und Gesamtdauer der Kontraktion zeigten in Alkalose eine Tendenz zur Abnahme, während in Azidose eine Tendenz zur Zunahme dieser Parameter auftrat.
3. Bei allen drei pH-Werten wirkte Theophyllin (3×10^{-6} - 10^{-3} g/ml) positiv inotrop und steigerte die mittlere Anstiegs- und Erschlaffungsgeschwindigkeit der Kontraktion. Diese Effekte von Theophyllin wurden durch eine Alkalose verstärkt, durch eine Azidose dagegen abgeschwächt.
4. Die Ergebnisse werden im Zusammenhang mit vorliegenden Befunden über den Einfluß des pH-Wertes der Extrazellulärflüssigkeit auf Kontraktionskraft und andere Parameter der Kontraktion diskutiert. Die Abhängigkeit des Theophyllin-effektes vom pH-Wert der Extrazellulärflüssigkeit wird mit der anderer herzwirk-samer Pharmaka, insbesondere mit der der Katecholamine, verglichen. Die gleich-sinnige Beeinflussung der positiv inotropen Wirkung von Theophyllin und Adrena-lin durch den pH-Wert wird hinsichtlich eines ähnlichen Wirkungsmechanismus beider Substanzen diskutiert.

F. LITERATURVERZEICHNIS

- BENDIXEN, H.M.,
B. LAUER, and W.E. FLACHE
Influence of respiratory acidosis on circulatory effect of epinephrine in dogs.
Circulation Res. 13, 64 - 69 (1963)
- BYGDEMAN, S.
Vascular reactivity in cats during induced changes in the acid-base balance of the blood.
Acta physiol. scand. 61, Suppl. 222, 38 - 44 (1963)
- CINGOLANI, H.E.,
A.R. MATTIAZZI, E.S. BLESA,
and N.C. GONZALES
Contractility in isolated mammalian heart muscle after acid-base changes.
Circulation Res. 26, 269 - 278 (1970)
- DHALLA, N.S.,
I.C. YATES, and
I. KLEINBERG
Oscillations of intramuscular pH in perfused rat heart.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 51, 234 - 238 (1973)
- KAMMERMEIER, H.
und W. RUDROFF
Funktion und Energiestoffwechsel des isolierten Herzens bei Variation von pH, PCO_2 und HCO_3^- .
Pflügers Arch. 334, 39 - 49 (1972)
- KÖHLER, E.,
E. NOACK und K. WIRTH
Über den Einfluß der extrazellulären Wasserstoffionenkonzentration auf die Wirkung kreislaufaktiver Pharmaka.
Z. ges. exp. Med. 154, 165 - 176 (1971)
- KOHLHARDT, M.,
K. WIRTH und J. DUDECK
Über den Einfluß von metabolischer Alkalose und metabolischer Azidose auf die Kontraktivität des isolierten Herzens.
Pflügers Arch. 296, 352 - 362 (1967)
- MANLEY, E.S.,
R.A. WOODBURY, and
C.B. NASH
Cardiovascular responses to epinephrine during acute hypercapnia in dogs: effects of autonomic blocking drugs.
Circulation Res. 18, 573 - 584 (1966)
- MEESMANN, W.,
W. BRAASCH und
D. HERBERG
Wirkung des Noradrenalins und Hypertensins auf die Herzdynamik und das EKG und deren Abhängigkeit vom pH des Blutes.
Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 27, 309 - 314 (1961)
- MEINERTZ, T. und
H. SCHOLZ
Über den Einfluß von Mangan-Ionen auf die positiv inotrope Wirkung von Adrenalin, Theophyllin und Digitoxigenin an isolierten Meerschweinchenvorhöfen.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. 265, 131 - 148 (1969)

- NAKAMURA, Y.,
and A. SCHWARTZ
Possible control of intracellular calcium metabolism by H^+ : sarcoplasmic reticulum of skeletal and cardiac muscle. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 41, 830 - 836 (1970)
- NAYLER, W.G.
Calcium exchange in cardiac muscle: a basic mechanism of drug action. *Amer. Heart J.* 73, 379 - 394 (1967)
- PANNIER, J.L.,
and D.L. BRUTSAERT
Contractility of isolated cat papillary muscle and acid-base changes. *Arch. int. Pharmacodyn.* 172, 244 - 246 (1968)
- PANNIER, J.L.,
and J. LEUSEN
Contraction characteristics of papillary muscle during changes in acid-base composition of the bathing-fluid. *Arch. int. Physiol.* 76, 624 - 634 (1968)
- REUTER, H.
Über die Wirkung von Adrenalin auf den cellulären Ca-Umsatz des Meerschweinchen-vorhofs. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.* 251, 401 - 412 (1965)
- REYNOLDS, R.C.,
and N. HAUGAARD
The effect of variations of pH upon the activation of phosphorylase by epinephrine in perfused contracting heart, liver slices and skeletal muscle. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 156, 417 - 425 (1967)
- SCHOLZ, H.
Über den Mechanismus der positiv inotropen Wirkung von Theophyllin am Warmblüterherzen. II. Wirkung von Theophyllin auf Aufnahme und Abgabe von ^{45}Ca . *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak.* 271, 396 - 409 (1971 a)
- SCHOLZ, H.
Über den Mechanismus der positiv inotropen Wirkung von Theophyllin am Warmblüterherzen. III. Wirkung von Theophyllin auf Kontraktion und Ca-abhängige Membranpotentialänderungen. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak.* 271, 410 - 429 (1971 b)
- SCHOLZ, H.
und E. DE YAZIKOF
Über den Mechanismus der positiv inotropen Wirkung von Theophyllin am Warmblüterherzen. I. Einfluß der extrazellulären Ca^{2+} , Na^{+} und K^{+} -Konzentration und von Reserpin. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak.* 271, 374 - 395 (1971)
- STEPENS, W.G.S.
Hydrogen ion and the activation of electrically excitable membranes. *Nature* 224, 547 - 549 (1969)

TANZ, R.D.

Studies on the inotropic action of aldosteron on isolated cardiac tissue preparations including the effects of pH, ouabain and SC-8109. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 135, 71 - 78 (1962)

TENNEY, S.M.

Sympathol-adrenal stimulation by carbon dioxide and the inhibitory effect of carbonic acid on epinephrine response. *Amer. J. Physiol.* 187, 341 - 346 (1956)

VASSORT, G.,
O. ROUGIER, D. GARNIER,
M.P. SAUVIAT, E. CORABOEUF,
and Y.M. GARGOUIL

Effects of adrenaline on membrane inward currents during the cardiac action potential. *Pflügers Arch.* 309, 70 - 81 (1969)

WILLIAMS, E.M.V.

The individual effects of CO₂, bicarbonate and pH on the electrical and mechanical activity of isolated rabbit auricles. *J. Physiol. (Lond.)* 129, 90 - 110 (1955)

Für die freundliche Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit danke ich Herrn Dr. T. Meinertz besonders herzlich.

Für die Hilfe und Ratschläge bei der Durchführung der Versuche möchte ich Fräulein Hildegard Seufert und Fräulein Barbara Schmelzle meinen besten Dank aussprechen.

Ebenso danke ich Frau Hella Steinbrunn für die Anfertigung der Photographien.

LEBENS LAUF

Am 20. März 1940 wurde ich als fünftes von insgesamt sieben Kindern der Eheleute Dr. Kurt Kauffmann, Rechtsanwalt und Notar, und Frau Ruth geb. Schweizer, in Wiesbaden geboren.

In Wiesbaden besuchte ich die Volksschule bis zur vierten Klasse. Nach dem bestandenen Abitur 1962 an dem Dr. Richter-Gymnasium in Kelkheim/Ts. studierte ich Medizin an der Universität Mainz, wo ich auch 1969 mein Staatsexamen ablegte.

Seit Oktober 1970 bin ich in gynäkologisch-geburtshilflicher Facharztausbildung, die ich voraussichtlich im St. Josefs-Krankenhaus Essen-Kupferdreh beenden werde.

